

**Pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen Antikörper gegen den
EGF-Rezeptor**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine stabile pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen Antikörper, der gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) gerichtet ist, deren Herstellung und deren Verwendung.

10 In verschiedenen in vitro und in vivo Studien konnte gezeigt werden, dass die Blockade des EGFR durch Antikörper auf unterschiedlichen Ebenen gegen Tumore wirkt, beispielsweise durch Hemmung der Krebszellproliferation, Verringerung der tumorvermittelten Angiogenese, Induktion der Krebszellapoptose und Verstärkung der toxischen Wirkungen der Strahlentherapie und der herkömmlichen Chemotherapie.

15 MAB c225 (INN: Cetuximab) ist ein klinisch erprobter Antikörper, der an den EGF-Rezeptor bindet. Cetuximab ist ein chimärer Antikörper, dessen variable Regionen murinen und dessen konstante Regionen humanen Ursprungs sind. Cetuximab wurde erstmals von Naramura et al., Cancer Immunol Immunotherapy 1993, 37: 343-349 sowie in WO 96/40210 A1 beschrieben.

20 MAB 425 ist ein ursprünglich muriner Antikörper, der gegen den auf Tumor-Zellen, insbesondere auf A431 Carcinoma-Zellen, überexprimierten EGFR gerichtet ist. Seine humanisierten und chimären Formen sind z.B. aus EP 0 531 472 A1; Kettleborough et al., Protein Engineering 1991, 4: 773-783; Bier et al., Cancer Chemother Pharmacol 2001, 47: 519-524; Bier et al., Cancer Immunol Immunother 1998, 46: 167-173 bekannt. EMD 72000 (h425) ist eine in der klinischen Phase I/II befindliche Form von MAB 425, dessen konstanter Bereich sich aus einer κ und einer humanen γ-1-Kette zusammen setzt.

Humane anti-EGFR-Antikörper können nach der XenoMouse-Technologie bereitgestellt werden, wie beschrieben in WO 91/10741 A1, WO 94/02602 A1, WO 96/33735 A1. Ein gemäß dieser Technologie hergestellter spezieller in der klinischen Erprobung befindlicher Antikörper ist ABX-EGF (Abgenix, Crit Rev Oncol Hematol 2001, 38: 17-23; Cancer Research 1999, 59: 1236-43).

5

Weitere gegen den EGFR gerichtete Antikörper sind z.B. beschrieben in EP 0 586 002 B1 sowie in J Natl Cancer Inst 1993, 85: 27-33 (MAB 528).

10

Wie andere Antikörper werden auch die anti-EGFR-Antikörper zur therapeutischen Anwendung parenteral als Lösung appliziert. Ein besonderes Problem von Lösungen mit diesen Antikörpern ist deren Neigung zur Aggregation und zur Bildung von Proteinmultimeren. Im Falle reduzierbarer Multimere kann dies auf nicht beabsichtigte intermolekulare Disulfidbrückenbildung durch eine Interaktion zwischen sich annähernden Molekülteilen zurückgeführt werden. Auch kommen hydrophobe Wechselwirkungen und die damit verbundene Bildung nichtreduzierbarer Multimere in Betracht. Weiterhin kommt es zu Deamidierungsreaktionen, die nachfolgend zu Proteinabbaureaktionen führen. Die beschriebenen Denaturierungsreaktionen treten besonders bei Lagerung bei erhöhter Temperatur auf oder bei Scherbeanspruchung, wie sie beispielweise beim Transport auftritt.

15

20

25

Infolge der genannten Aggregationsneigung kommt es bei Lagerung von Antikörperlösungen zu Produktausfällungen, so dass eine reproduzierbare Entnahme aus dem die Lösung enthaltenden Behältnis in Frage gestellt ist. Hinzu kommt, dass es bei parenteraler Applikation partikelhaltiger Lösung zu Embolien kommen kann. Dies hat zur Folge, dass die Verabreichung der anti-EGFR-Antikörper in der jeweils erforderlichen Dosis mittels Antikörper-Lösungen an den Patienten nicht immer reproduzierbar

30

gewährleistet ist und die Applikation nicht mit der erforderlichen Sicherheit erfolgen kann.

5 Durch Filtration vor Injektion können die Aggregate zwar zurückgehalten werden. Dieses Verfahren beinhaltet aber einen zusätzlichen Schritt und ist daher aufwendig und für die klinische Praxis wenig geeignet. Auch verbleibt das Problem der Dosisreproduzierbarkeit ungelöst, da jeweils ein unbekannter Anteil an Antikörpern aus der Lösung abgetrennt wird und Partikelbildung nach Filtration weiterhin ein Sicherheitsrisiko darstellt.

10 Ein gebräuchliches Verfahren zur Stabilisierung von monoklonalen Antikörpern ist die Gefriertrocknung von Lösungen, die Antikörper sowie Hilfsstoffe enthalten. Lyophilisation ist jedoch sehr zeit- und energieaufwendig und damit teuer. Auch muss das Lyophilisat vor 15 Verabreichung erst rekonstituiert werden.

20 EP 0 073 371 beschreibt intravenös verabreichbare Zubereitungen mit Immunglobulinen, die zur Stabilisierung einen pH-Wert von 3,5 bis 5,0 aufweisen. Derart niedrige pH-Werte führen aber zu unerwünschten Unverträglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle.

US 6,171,586 B1 offenbart die Verwendung von einem Acetatpuffer pH 4,48 bis 5,5, einem Surfactant und einem Polyol in einer wässrigen Formulierung von Antikörpern, wobei NaCl zur Isotonisierung ausgeschlossen ist. Aufgrund der fehlenden Isotonisierung kann es ebenfalls zu Unverträglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle kommen.

25 Als Beispiele weiterer Formulierungen mit speziellen Antikörpern seien an dieser Stelle EP 0 280 358, EP 0 170 983 und US 5,945,098 genannt.

Hier von beschreibt EP 0 280 358 den Zusatz von Dextran zu einer Antikörperlösung zur Stabilisierung gegen bestimmte Hormone, wobei eine Stabilität über neun Monate erreicht wurde.

5 EP 0 170 983 beschreibt die Stabilisierung eines thermolablen monoklonalen Antikörpers durch Erhitzen zusammen mit hydrolysiertem Ovalbumin, wodurch der Antikörper nach 7 Tagen Lagerung bei 45°C noch stabil war. Der Zusatz von Proteinen anderer Species zu verabreichbaren Formulierungen, die zur parenteralen Verabreichung vorgesehen sind, sind aufgrund der hiermit verbundenen Problematik, insbesondere deren 10 möglichen Antigenität, aber unerwünscht.

15 US 5,945,098 offenbart die Verwendung von Glycin, Polysorbat 80 und Polyethylenglycol zur Stabilisierung einer wässrigen Formulierung von Immunglobulin G.

20 DE 10133394 A1 offenbart die Verwendung eines Phosphatpuffers im Bereich von pH 6 bis pH 8 und einem Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester zur Stabilisierung einer wässrigen Lösung des Antikörpers Cetuximab. Obwohl die Bildung sichtbarer Aggregate hierdurch deutlich reduziert ist, wird die chemische Stabilität, insbesondere unter Stressbedingungen, deutlich beeinträchtigt. Ferner zeigt die Formulierung keine Stabilität gegen (extremen) thermischen Stress, z.B. Langzeitlagerung bei 40°C.

25 Es war Aufgabe der Erfindung speziell für die gegen den EGFR gerichtete Antikörper eine zur parenteralen Verabreichung geeignete wässrige Formulierung zu finden, die gut verträglich ist und bei Lagerung bei Raumtemperatur über mindestens 24 Monate stabil ist. Die Lagerstabilität sollte auch durch beim Transport einwirkenden Scherkräften und bei veränderten Klimabedingungen, insbesondere bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchtigkeit, erhalten bleiben. Weiterhin sollte die Formulierung 30

einfach aufgebaut sein und keine aus toxikologischer Sicht bedenklichen Hilfsstoffe enthalten.

Überraschenderweise konnte eine diesen Anforderungen entsprechende
5 Formulierung mit einer Lösung gefunden werden, die neben einem gegen den epidermalen Wachstumsfaktor gerichteten Antikörper (anti-EGFR-Antikörper) einen Puffer, eine Aminosäure und ein Tensid enthält.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine wässrige pharmazeutische Zubereitung, die neben einem anti-EGFR-Antikörper
10 einen Puffer, eine Aminosäure sowie ein Tensid enthält.

Eine wässrige Zubereitung im Sinne der Erfindung liegt vor, wenn zumindest einen Teil des enthaltenen Lösungsmittels aus Wasser besteht. Als weitere Lösungsmittelbestandteile können alle Lösungsmittel enthalten
15 sein, die für die parenterale Anwendung geeignet sind, insbesondere Alkohole wie z. B. Ethanol, Propanol, Propandiol oder Glycerol. Bevorzugt enthält die wässrige Zubereitung als Lösungsmittel Wasser oder Ethanol-Wasser-Gemische, besonders bevorzugt besteht das Lösungsmittel aus Wasser.

20 Als Antikörper enthalten sein kann jeder anti-EGFR-Antikörper, insbesondere die eingangs genannten murinen, humanisierten und chimären Antikörper sowie die mittels der genannten XenoMouse-Technologie hergestellten und herstellbaren humanen anti-EGFR-Antikörper. Bevorzugt ist der anti-EGFR-Antikörper Cetuximab oder EMD
25 72000 bzw. eines der diesen entsprechenden murinen, humanisierten oder chimären Antikörperanaloga. Besonders bevorzugt sind wässrige Zubereitungen, die Cetuximab oder EMD 72000 als Antikörper enthalten.

30 Der anti-EGFR-Antikörper kann in der erfindungsgemäßen Formulierung in einer Konzentration von 0,1 mg/ml bis 50 mg/ml enthalten sein, bevorzugt

sind 2 mg/ml bis 10 mg/ml, besonders bevorzugt circa 5 mg/ml anti-EGFR-Antikörper enthalten.

Als Puffer können grundsätzlich alle physiologisch verträglichen Substanzen eingesetzt werden, die zur Einstellung des gewünschten pH-Wertes geeignet sind, wie z. B. Citrat-Salze, Acetat-Salze, Histidin-Salze Succinat-Salze, Malat-Salze, Phosphat-Salze oder Lactat-Salze und/oder deren jeweilige freien Säuren bzw. Basen sowie Mischungen aus den verschiedenen Salzen und/oder deren Säuren bzw. Basen. Bevorzugt besteht der Puffer aus einem oder mehreren Citrat-Salz/en, Acetat-Salz/en, Histidin-Salz/en, Succinat-Salz/en, Malat-Salz/en, Phosphat-Salz/en oder Lactat-Salz/en und/oder deren jeweilige/n freie/n Säure/n bzw. Base/n oder eine Mischung aus einem oder mehreren der verschiedenen Salze und/oder deren Säure/n bzw. Base/n. Der Ausdruck Mischung umfasst hierbei sowohl Mischungen von verschiedenen Salzen derselben Säure wie z.B. Mischungen verschiedener Citralsalze als auch Mischungen von Salzen verschiedener Säuren wie z.B. Mischungen aus Citrat- und Acetat-Salzen. Bevorzugt besteht der Puffer aus einem oder mehreren Citrat-Salz/en und/oder dessen freie Säure (z.B. Citronensäure, Citronensäure-Monohydrat, tri-Natriumcitrat-Dihydrat, tri-Kaliumcitrat-Monohydrat), Acetat-Salz/en und/oder dessen freie Säure (z.B. Essigsäure, Natriumacetat, Natriumacetat-Trihydrat) oder aus L-Histidin und/oder einem Säureadditionssalz hiervon wie z.B. L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat. Zweckmäßigerweise enthält die erfindungsgemäße Zubereitung den Puffer in einer Konzentration von 10 bis 100 mmol/l, bevorzugt sind 2 bis 20 mmol/l, besonders bevorzugt sind ca. 10 mmol/l enthalten.

Der pH-Wert der Zubereitung liegt im Bereich von 5,0 bis 6,0, bevorzugt ist ein pH-Wert von 5,2 bis 5,8, besonders bevorzugt ein pH-Wert von circa 5,5.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ist physiologisch gut verträglich, leicht herstellbar, exakt dosierbar und über die Dauer der Lagerung, bei mehrfachen Einfrier- und Auftauvorgängen und mechanischer Streßbeanspruchung hinsichtlich Gehalt, Zersetzungprodukten und Aggregaten stabil. Sie kann bei Kühlenschranktemperatur (2-8°C) über einen Zeitraum von mindestens 3 Monate bis zu einem Zeitraum von 4 Jahren stabil gelagert werden. Überraschenderweise ist die erfindungsgemäße Zubereitung auch bei höheren Temperaturen und Luftfeuchtigkeiten, beispielsweise bei einer Temperatur von 25°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit über einen Zeitraum bis 2 Jahre, beziehungsweise bei einer Temperatur von 40°C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit über einen Zeitraum von 3 Monaten stabil lagerbar.

Als Aminosäure kann die Zubereitung basische Aminosäuren, wie z.B. Arginin, Histidin, Ornithin, Lysin, oder neutrale Aminosäuren, wie z.B. Glycin, Methionin Isoleucin, Leucin und Alanin, bzw. aromatische Aminosäuren, wie z.B. Phenylalanin, Tyrosin oder Tryptophan, enthalten. Basische Aminosäuren werden vorzugsweise in Form ihrer anorganischen Salze eingesetzt (vorteilhaft in Form der Salzsäuresalze, d.h. als Aminosäurehydrochloride). Als Aminosäure bevorzugt eingesetzt wird jeweils deren L-Form. Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Zubereitung als Aminosäure L-Arginin, Glycin oder L-Methionin.

Die Zubereitung enthält die Aminosäure in einer Konzentration von 2 bis 200 mmol/l, bevorzugt 50 bis 150 mmol/l. Besonderes bevorzugt sind ca. 100 mmol/l Aminosäure enthalten.

Als Tenside einsetzbar sind alle in pharmazeutischen Zubereitungen üblicherweise verwendeten Tenside, vorzugsweise Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere. Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester sind auch unter dem Warenzeichen Tween bekannt. Geeignete Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester sind

insbesondere Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonopalmitat und Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonostearat.

Bevorzugt sind Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat und Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat, hiervon besonders bevorzugt ist Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat. Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere sind auch unter dem Warenzeichen Poloxamer bekannt. Als Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer besonders bevorzugt ist Poloxamer 407 (CAS 9003-11-6).

5

Die Tenside können in der Formulierung in einer Konzentration von 0,001 % bis 1,0 Gew.-% enthalten sein. Sind Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester als Tenside enthalten, sind diese bevorzugt in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gew.-% enthalten, besonders bevorzugt ist eine Menge von ca. 0,01 Gew.-%. Sind Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere enthalten, sind diese bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 0,5 Gew.-% enthalten, besonders bevorzugt sind ca. 0,1 Gew.-%.

15

Um die Verträglichkeit bei parenteraler Verabreichung zu erhöhen, liegt die Osmolalität vorzugsweise im isotonischen Bereich, d. h. bei einer Osmolalität von ca. 250 bis 350 mOsmol/kg. Die Zubereitung kann dann weitgehend schmerzfrei intravenös, intraarteriell und auch subkutan direkt verabreicht werden.

20

25

30

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zubereitung daher zusätzlich ein Isotonisierungsmittel, bevorzugt ein physiologisch verträgliches Salz, wie beispielsweise Natriumchlorid oder Kaliumchlorid, oder ein physiologisch verträgliches Polyol, wie beispielsweise Glucose oder Glycerin, in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration. Gegenstand der Erfindung ist daher weiterhin eine wässrige Zubereitung enthaltend einen anti-EGFR-Antikörper, einen Puffer, eine Aminosäure, ein Tensid sowie ein Isotonisierungsmittel in einer

zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration. Besonders bevorzugt ist Natriumchlorid als Isotonisierungsmittel enthalten.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Lösungen weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe, wie z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure oder Glutathion, Konservierungsmittel wie Phenol, m-Cresol, Methyl- oder Propylparaben, Chlorbutanol, Thiomersal oder Benzalkoniumchlorid, Polyethylenglykole (PEG) wie PEG 400, PEG 3000, 3350, 4000 oder 6000, Disaccharide wie Trehalose oder Saccharose, oder Cyclodextrine wie Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, Sulfobutylethyl- β -cyclodextrin, α -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin, enthalten.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung enthält die wässrige Zubereitung ca. 5 mg/ml Cetuximab oder EMD 72000, ca. 10 mmol/l Citrat- oder Histidinpuffer mit einem pH-Wert von ca. 5,5, ca. 100 mmol/l Glycerin, Arginin oder L-Methionin, ca. 100 mmol/l Natriumchlorid sowie ca. 0,01 % Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.

Die wässrige Zubereitung kann hergestellt werden, indem man einer den anti-EGFR-Antikörper enthaltenden Lösung die genannten Hilfsstoffe zugefügt werden. Zweckmäßigerweise wird hierzu einer Lösung mit einer definierten Konzentration an anti-EGFR-Antikörper, wie sie bei dessen Herstellung gewonnen wird, mit definierten Volumina an Stammlösungen, die die genannten weiteren Hilfsstoffe in definierter Konzentration enthalten, versetzt und gegebenenfalls mit Wasser oder Pufferlösung auf die vorberechnete Konzentration verdünnt. Alternativ können die Hilfsstoffe der den anti-EGFR-Antikörper enthaltenden Ausgangslösung auch als Feststoffe zugesetzt werden. Liegt der anti-EGFR-Antikörper als Feststoff, beispielsweise als Lyophilisat, vor, kann die erfindungsgemäße Zubereitung hergestellt werden, indem jeweilige Antikörper zunächst in Wasser oder einer einen oder mehrere der weiteren Hilfsstoffe

enthaltenden wässrigen Lösung gelöst und anschließend mit den jeweils erforderlichen Mengen an die weiteren Hilfsstoffe enthaltenden Stammlösungen, mit den weiteren Hilfsstoffen in fester Form und/oder Wasser versetzt werden. Zweckmäßigerweise kann der anti-EGFR-Antikörper auch direkt in einer alle weiteren Hilfsstoffe enthaltenden Lösung gelöst werden.

Vorteilhaft kann einer oder mehrere der in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Hilfsstoffe bereits während oder zum Schluss des Herstellungsverfahrens des jeweiligen EGFR-Antikörpers zugegeben werden. Bevorzugt kann dies dadurch erfolgen, indem dem anti-EGFR-Antikörper im letzten Schritt der nach seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung direkt in einer einen, mehrere oder alle weiteren Hilfsstoffe enthaltenden wässrigen Lösung gelöst wird. Dann müssen zur Herstellung der Zubereitung die jeweiligen weiteren Inhaltsstoff/e nur noch in jeweils geringerer Menge und/oder gar nicht zugesetzt werden. Besonders bevorzugt ist, wenn der jeweilige Inhaltsstoff im letzten Schritt der nach seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung direkt in einer alle weiteren Hilfsstoffe enthaltenden wässrigen Lösung gelöst wird.

Soweit die den jeweiligen Antikörper sowie die Hilfsstoffe enthaltende Lösung noch nicht den gewünschten pH-Wert aufweist, wird dieser durch Zugabe einer Säure bzw. Base eingestellt, wobei vorzugsweise die bereits im Puffer-System enthaltene Säure bzw. Base Verwendung findet. Anschließend wird sterilfiltriert.

Die erfindungsgemäße wässrige Zubereitung kann vorteilhaft zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden.

Die Beispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel 1)

Wässrige Lösung enthaltend:

2 mg/ml Cetuximab

5 10 mmol/l Natriumphosphatpuffer pH 7,2
 145 mmol/l Natriumchlorid

Die Herstellung erfolgt durch Mischung definierter Volumina von die
jeweiligen Hilfsstoffen in definierter Konzentration enthaltenden wässrigen
10 Lösungen. Folgende Lösungen werden verwendet:

Lösung A (Wirkstofflösung) enthaltend:

18 mg/ml Cetuximab

15 10 mmol/l Natriumphosphatpuffer pH 7,2

(bestehend aus 2,07 g/l Dinatriumhydrogenphosphat-7-hydrat und 0,31 g/l
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat)

145 mmol/l Natriumchlorid

20 (Die Lösung wird erhalten, indem der Wirkstoff im letzten Schritt der nach
dessen Herstellung erfolgenden Wirkstoffaufreinigung gegen Lösung B mit
Hilfe der Tangentialflußfiltration umgepuffert wird.)

Lösung B (Puffer/Salz-Lösung)

25 entspricht Lösung A, enthält jedoch keinen Wirkstoff

Zur Herstellung der Vergleichslösung 1 werden 1,11 Volumenteile Lösung
A und 8,89 Volumenteile Lösung B miteinander vereinigt.

30 Die zubereitete Lösung wird vor der Abfüllung mit einem Sterilfilter filtriert
und in Injektionsgläser abgefüllt. Anschließend werden die Injektionsgläser
mit Stopfen verschlossen und gebördelt.

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel 2)

Wässrige Lösung enthaltend:

5 2 mg/ml Cetuximab
 10 mmol/l Natriumphosphatpuffer pH 7,2
 145 mmol/l Natriumchlorid
 0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

10 Die Herstellung erfolgt durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthaltenden wässrigen Lösungen. Neben Lösung A wird folgende Lösung verwendet.

15 Lösung C (Puffer/Salz-Lösung enthaltend Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat)
 entspricht Lösung B, enthält jedoch zusätzlich
 0,0125 Gew.-% Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat.

20 Zur Herstellung der Vergleichslösung 2 werden 1,11 Volumenteile Lösung A mit 8,89 Volumenteile Lösung C miteinander vereinigt.

25 Die zubereitete Lösung wird vor der Abfüllung mit einem Sterilfilter filtriert und in Injektionsgläser abgefüllt. Anschließend werden die Injektionsgläser mit Stopfen verschlossen und gebördelt.

Beispiel 3 (erfindungsgemäße Formulierung)

30 5 mg/ml Cetuximab
 10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5

100 mmol/l Glycin

100 mmol/l Natriumchlorid

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat

5 Die Herstellung erfolgt durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthaltenden wässrigen Lösungen.

Lösung D (Wirkstofflösung in einem Citrat-Puffer)

10 16 mg/ml Cetuximab

10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5

(bestehend aus 2,1014 g/l Citronensäure-Monohydrat)

(Die Lösung wird erhalten, indem der Wirkstoff im letzten Schritt der nach dessen Herstellung erfolgenden Wirkstoffaufreinigung gegen Lösung E mit Hilfe der Tangentialflußfiltration umgepuffert wird.)

15 Lösung E (Puffer-Lösung):

entspricht Lösung D, enthält jedoch keinen Wirkstoff.

20 Lösung F (Puffer/Salz-Lösung):

entspricht Lösung E, enthält jedoch

145,5 mmol/l Glycin,

145,5 mmol/l Natriumchlorid und

0,015 Gew.-% Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat.

25 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung werden 3,125 Volumenteile Lösung D und 6,875 Volumenteile Lösung F miteinander vereinigt.

30 Die zubereitete Lösung wird vor der Abfüllung mit einem Sterilfilter filtriert und in Injektionsgläser abgefüllt. Anschließend werden die Injektionsgläser mit Stopfen verschlossen und gebördelt.

Beispiel 4

Analog dem Verfahren der vorbeschriebene Beispiele werden folgende Lösungen hergestellt:

5

Beispiel 4.1, Lösung enthaltend:

5 mg/ml Cetuximab

100 mmol/l Glycin

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

10

10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5

(bestehend aus 2,9410 g/l tri-Natriumcitrat-Dihydrat)

Beispiel 4.2, Lösung enthaltend:

5 mg/ml Cetuximab

15

100 mmol/l Glycin

100 mmol/l Natriumchlorid

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5

(bestehend aus 2,1014 g/l Citronensäure-Monohydrat)

20

Beispiel 4.3, Lösung enthaltend:

5 mg/ml EMD 72000

100 mmol/l Glycin

100 mmol/l Natriumchlorid

25

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat

10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5

(bestehend aus 2,1014 g/l Citronensäure-Monohydrat)

Beispiel 4.4, Lösung enthaltend:

30

5 mg/ml Cetuximab

100 mmol/l L-Methionin

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat
10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5
(bestehend aus 2,1014 g/l Citronensäure-Monohydrat)

5 Beispiel 4.5, Lösung enthaltend:

5 mg/ml Cetuximab
100 mmol/l Glycin
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat
10 mmol/l Acetatpuffer pH 5,5

10 (bestehend aus 1,3608 g/l Natriumacetat-Trihydrat

Beispiel 4.6, Lösung enthaltend:

5 mg/ml Cetuximab
100 mmol/l Glycin
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat
10 mmol/l Histidinpuffer pH 5,5
(bestehend aus 2,069 g/l L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat)

Beispiel 4.7, Lösung enthaltend:

20 5 mg/ml Cetuximab
100 mmol/l Glycin
0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat
10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5
(bestehend aus 2,1014 g/l Citronensäure-Monohydrat

25 Beispiel 4.8, Lösung enthaltend:

5 mg/ml Cetuximab
100 mmol/l Glycin
0,1 Gew.-% Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer 407 (Poloxamer
30 407)
10 mmol/l Citratpuffer pH 5,5
(bestehend aus 2,1014 g/l Citronensäure-Monohydrat)

Beispiel 5

5 Die Stabilität der erfindungsgemäßen Formulierung wurde in einem Stresstest geprüft. Hierzu wurden Vials enthaltend die Lösung gemäß Beispiel 3 sowie zu Vergleichszwecken Vials enthaltend Lösung gemäß Beispiel 1 und 2 bei 25°C und 60% relativer Luftfeuchte und 40°C und 75% relativer Luftfeuchte eingelagert. Zusätzlich wurden Vials der Beispiele
10 1, 2 und 3 fünf Tage auf einer Schüttelapparatur mit einer Schüttelfrequenz von 150 min⁻¹ bei Raumtemperatur geschüttelt, sowie dreimal in Folge bei -20°C eingefroren und anschließend bei +5°C wieder aufgetaut. Vor Einlagerung sowie nach definierten Lagerzeiten wurden die Vials visuell bei direkter Anstrahlung mit einer Kaltlichtquelle beurteilt und die Absorption
15 der Lösungen bei 350 nm bestimmt, die ein Maß für die Trübung darstellt. Um den Einfluss der Lagerung bzw. Behandlung zu verdeutlichen, wurde jeweils die relative Trübung bezogen auf den Ausgangswert berechnet.
Weiterhin wurden die Vials hinsichtlich des Gehaltes an Cetuximab,
Aggregaten und Zersetzungprodukten mittels HPLC-Gelfiltration
20 untersucht.

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Prüfungs-lösung	Lagerung [Zeit / Be dingungen]	Cetuxi-mab [%]	Aggre-gate [%]	Zerset-zungs-produk-te [%]	Trübung bei $\lambda=350\text{ nm}$	relative Trübung bei $\lambda=350\text{ nm}$	visuelle Beurtei-lung
Bei-spiel 1	0 Wochen	99,67	0,12	0,22	0,005	1,00	kleine Partikel, geringe Anzahl, Klar
Bei-spiel 1	8 Wochen 25°C/60% r.F.	98,99	0,28	0,73	0,0081	1,62	große Partikel, große Anzahl, Klar
Bei-spiel 1	8 Wochen 40°C/75% r.F.	95,08	3,23	1,69	0,0235	4,70	große Partikel, große Anzahl, Klar
Bei-spiel 1	5 Tage Schütteln bei 150 Upm und RT	99,60	0,17	0,24	0,829	165,80	sehr große Partikel, sehr hohe Partikelanzahl, Trübung
Bei-spiel 1	3 Frier-Tau-Zyklen zwischen -20°C und +5°C	99,68	0,14	0,18	0,0089	1,78	große Partikel, hoher Partikelgehalt, leichte Trübung
Bei-spiel 2	0 Wochen	99,62	0,18	0,21	0,0048	1,00	keine Partikel, Klar

Bei-spiel 2	8 Wochen 25°C/60% r.F.	99,02	0,28	0,70	0,0071	1,48	kleine Partikel, geringe Anzahl, Klar
Bei-spiel 2	8 40°C/75% r.F.	93,95	4,34	1,72	0,0241	5,02	kleine Partikel, geringe Anzahl, Klar
Bei-spiel 2	5 Tage Schütteln bei 150 Upm und RT	99,51	0,26	0,23	0,0075	1,56	keine Partikel, Klar
Bei-spiel 2	3 Frier-Tau-Zyklen zwischen -20°C und +5°C	99,61	0,21	0,18	0,0064	1,48	keine Partikel, klar
<hr/>							
Bei-spiel 3	0 Wochen	99,72	0,15	0,14	0,018	1,00	keine Partikel, Klar
Bei-spiel 3	8 Wochen 25°C/60% r.F.	99,38	0,18	0,44	0,020	1,08	kleine Partikel, geringe Anzahl, Klar
Bei-spiel 3	8 Wochen 40°C/75% r.F.	98,15	0,46	1,40	0,030	1,63	kleine Partikel, geringe Anzahl, Klar
Bei-spiel 3	5 Tage Schütteln bei 150 Upm und RT	99,15	0,70	0,15	0,019	1,04	keine Partikel, Klar

Beispiel 3	3 Frier-Tau-Zyklen zwischen -20°C und +5°C	99,75	0,14	0,12	0,018	1,00	keine Partikel, klar
------------	--	-------	------	------	-------	------	----------------------

Tabelle 1: Zusammenfassung der Stabilitätsdaten der erfindungsgemäßigen Formulierung (Beispiel 3) und der beiden Vergleichslösungen (Beispiele 1 und 2)

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die erfindungsgemäße Formulierung gegenüber den Vergleichslösungen des Standes der Technik eine deutlich erhöhte Stabilität aufweist.

Patentansprüche

1. Wässrige Zubereitung enthaltend einen anti-EGFR-Antikörper, einen Puffer, eine Aminosäure sowie ein Tensid
5. 2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikörper Cetuximab oder EMD 72000 bzw. eines der diesen entsprechenden murinen, humanisierten oder chimären Antikörperanaloga ist
10. 3. Zubereitung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikörper Cetuximab oder EMD 72000 ist
15. 4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Puffer aus einem oder mehreren Citrat-Salz/en, Acetat-Salz/en, Histidin-Salz/en, Succinat-Salz/en, Malat-Salz/en, Phosphat-Salz/en oder Lactat-Salz/en und/oder deren jeweilige/n freie/n Säure/n bzw. Base/n oder aus einer Mischung aus einem oder mehreren der verschiedenen Salze und/oder deren Säure/n bzw. Base/n besteht
20. 5. Zubereitung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Puffer aus einem oder mehreren Citrat-Salz/en und/oder dessen freie Säure, Acetat-Salz/en und/oder dessen freie Säure oder aus L-Histidin und/oder einem Säureadditionssalz hiervon besteht
25. 6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäure L-Arginin, Glycin oder L-Methionin ist
30. 7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid ein Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester

oder ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer ist

8. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat oder Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat ist
9. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid Poloxamer 407 ist
10. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin ein Isotonisierungsmittel in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration enthalten ist
11. Zubereitung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Isotonisierungsmittel Natriumchlorid ist
12. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen pH-Wert von 5 - 7, vorzugsweise von pH 5,2 bis pH 6,0 aufweist
13. Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen pH-Wert von circa 5,5 aufweist
14. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass diese ca. 5 mg/ml Cetuximab oder EMD 72000, ca. 10 mmol/l Citrat- oder Histidinpuffer, ca. 100 mmol/l Glycin, L-Arginin oder L-Methionin, ca. 100 mmol/l Natriumchlorid sowie ca. 0,01 % Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat enthält und einen pH-Wert von ca. 5,5 aufweist

15. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wässrige Zubereitung enthaltend den anti-EGFR-Antikörper einer die genannten Hilfsstoffe zufügt

5

16. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 zur Behandlung von Tumorerkrankungen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K47/18	A61K47/32	A61K47/30	A61K47/02	A61K47/06
	A61K39/395	A61K9/08			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 101 63 459 A1 (MERCK PATENT GMBH) 3 July 2003 (2003-07-03) paragraphs '0012! - '0017!, '0022! - '0032! examples 1-5 tables 1-3 claims 1-15	1-13,15, 16
P,X	WO 2004/060343 A (NEKTAR THERAPEUTICS; TZANNIS, STELIOS; PLATZ, ROBERT, A; DANI, BHAS, A) 22 July 2004 (2004-07-22) page 9, line 8 - page 10, line 29 page 15, line 19 - page 16, line 5 page 29, line 17 - page 30, line 9 claims 1-11,23-41,48-56	1-13,15, 16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
14 March 2005	23/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schifferer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No
PCT/EP2004/012044**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/072636 A (ALTUS BIOLOGICS INC; SHENOY, BHAMI; GOVARDHAN, CHANDRIKA, P; YANG, MA) 19 September 2002 (2002-09-19) example 31 -----	1-16
A	EP 0 852 951 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 15 July 1998 (1998-07-15) claims 1-11 example 10 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/012044

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **16 (in part)**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 16 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012044

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 10163459	A1	03-07-2003	AU BR CA WO EP HU	2002358533 A1 0215266 A 2470316 A1 03053465 A2 1455824 A2 0402192 A2		09-07-2003 07-12-2004 03-07-2003 03-07-2003 15-09-2004 28-01-2005
WO 2004060343	A	22-07-2004	WO	2004060343 A1		22-07-2004
WO 02072636	A	19-09-2002	CA EP JP WO US	2433353 A1 1345968 A2 2005502589 T 02072636 A2 2002136719 A1		19-09-2002 24-09-2003 27-01-2005 19-09-2002 26-09-2002
EP 0852951	A	15-07-1998	EP AT AU AU BR CA CN DE WO EP ID JP KR TR TW ZA	0852951 A1 276762 T 735411 B2 5484198 A 9713521 A 2272245 A1 1244805 A 59711959 D1 9822136 A2 0941121 A2 19029 A 2001503781 T 2000053328 A 9901696 T2 520291 B 9710409 A		15-07-1998 15-10-2004 05-07-2001 10-06-1998 21-03-2000 28-05-1998 16-02-2000 28-10-2004 28-05-1998 15-09-1999 04-06-1998 21-03-2001 25-08-2000 21-09-1999 11-02-2003 19-05-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012044

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7 A61K47/18 A61K47/32 A61K47/30 A61K47/02 A61K47/06 A61K39/395 A61K9/08					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.			
X	DE 101 63 459 A1 (MERCK PATENT GMBH) 3. Juli 2003 (2003-07-03) Absätze '0012! - '0017!, '0022! - '0032! Beispiele 1-5 Tabellen 1-3 Ansprüche 1-15	1-13,15, 16			
P,X	WO 2004/060343 A (NEKTAR THERAPEUTICS; TZANNIS, STELIOS; PLATZ, ROBERT, A; DANI, BHAS, A) 22. Juli 2004 (2004-07-22) Seite 9, Zeile 8 - Seite 10, Zeile 29 Seite 15, Zeile 19 - Seite 16, Zeile 5 Seite 29, Zeile 17 - Seite 30, Zeile 9 Ansprüche 1-11,23-41,48-56	1-13,15, 16			
	-/-				
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie			
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist			
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts			
14. März 2005		23/03/2005			
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schifferer, H			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012044

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/072636 A (ALTUS BIOLOGICS INC; SHENOY, BHAMI; GOVARDHAN, CHANDRIKA, P; YANG, MA) 19. September 2002 (2002-09-19) Beispiel 31 -----	1-16
A	EP 0 852 951 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 15. Juli 1998 (1998-07-15) Ansprüche 1-11 Beispiel 10 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012044

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. **16 (in part)**
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012044

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10163459	A1	03-07-2003	AU BR CA WO EP HU	2002358533 A1 0215266 A 2470316 A1 03053465 A2 1455824 A2 0402192 A2		09-07-2003 07-12-2004 03-07-2003 03-07-2003 15-09-2004 28-01-2005
WO 2004060343	A	22-07-2004	WO	2004060343 A1		22-07-2004
WO 02072636	A	19-09-2002	CA EP JP WO US	2433353 A1 1345968 A2 2005502589 T 02072636 A2 2002136719 A1		19-09-2002 24-09-2003 27-01-2005 19-09-2002 26-09-2002
EP 0852951	A	15-07-1998	EP AT AU AU BR CA CN DE WO EP ID JP KR TR TW ZA	0852951 A1 276762 T 735411 B2 5484198 A 9713521 A 2272245 A1 1244805 A 59711959 D1 9822136 A2 0941121 A2 19029 A 2001503781 T 2000053328 A 9901696 T2 520291 B 9710409 A		15-07-1998 15-10-2004 05-07-2001 10-06-1998 21-03-2000 28-05-1998 16-02-2000 28-10-2004 28-05-1998 15-09-1999 04-06-1998 21-03-2001 25-08-2000 21-09-1999 11-02-2003 19-05-1999